

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Terapêutica da tuberculose: estado atual e perspectivas futuras

Maria Inês Ferreira do Amaral

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Terapêutica da tuberculose: estado atual e perspetivas futuras

Maria Inês Ferreira do Amaral

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através
da Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Doutora Noélia Maria da Silva Dias Duarte,
Professora auxiliar**

2019

Agradecimentos

Muito especialmente gostava de agradecer:

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa por todos os conhecimentos que adquiri ao longo destes cinco anos.

À minha orientadora, a Professora Doutora Noélia Duarte, agradecer principalmente a sua disponibilidade em acompanhar-me ao longo da escrita da minha monografia e a prontidão com que partilhava as suas sugestões.

À minha família, principalmente aos meus pais, avós, e em especial, à minha irmã, que sempre me ajudou em tudo o que eu precisei.

Às amigas que fiz na faculdade, que se tornaram um grande apoio e com quem partilhei tudo durante estes cinco anos: Daniela Lopes, Joana Andrade, Maria Campos, Maria Teresa e Telma Peixoto.

Aos meus amigos/as, a eles agradeço-lhes toda a força, incentivo e carinho que sempre me transmitiram, sem eles não teria conseguido chegar onde cheguei. Um gigante obrigada.

Por fim, mas não menos importante, um especial agradecimento à minha melhor amiga, Joana Cabral, por me ter acompanhado de perto nos últimos meses e por ter sido o meu maior apoio.

Resumo

A tuberculose é uma patologia que tem como agente causal uma micobactéria pertencente ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Para além de infetar o sistema respiratório, esta doença pode também afetar outros órgãos do organismo. É considerada uma das doenças mais antigas do globo terrestre, tendo sido responsável por uma elevada mortalidade e morbilidade em todo o mundo. Atualmente, é uma das principais causas de mortalidade nos países subdesenvolvidos. Embora a sua incidência tenha diminuído bastante nos últimos anos, esta doença continua a ser um grave problema, devido principalmente ao aparecimento de estirpes multirresistentes e extensivamente resistentes, que trazem complicações no que diz respeito ao tratamento, tornando-o também muito longo e, dificultando, deste modo, a adesão à terapêutica.

Com o avanço da ciência e da tecnologia, tem-se verificado uma evolução no combate à tuberculose, principalmente em relação à descoberta de novos fármacos ativos contra as estirpes resistentes. Como exemplo, temos a bedaquilina e delamanida, dois fármacos recentemente aprovados para o tratamento da tuberculose multirresistente. Continua a ser feita investigação nesta área, descobrindo-se cada vez mais moléculas, até hoje desconhecidas, potencialmente relevantes no tratamento desta patologia.

Deste modo, e para uma melhor compreensão dos pontos chave desta problemática, tem vindo a ser proposto uma melhoria e intensificação na educação sobre este tema, quer ao doente, quer aos familiares, alertando os profissionais de saúde neste sentido.

Palavras-chave: Tuberculose, *Mycobacterium*, epidemiologia, tratamento, novos fármacos

Abstract

Tuberculosis is a pathology caused by a mycobacterium belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Apart from infecting the respiratory system, this disease can also affect other organs of the body. It is considered one of the oldest diseases, having been responsible for the high mortality and morbidity worldwide, and currently continues to contribute to the increase of deaths in underdeveloped countries. Although its incidence has greatly decreased in recent years, tuberculosis remains an enormous problem, mainly due to the emergence of multidrug resistant and extensively resistant strains.

With the advance of science and technology, there has been an evolution in the pharmacological treatment of this disease, especially concerning the discovery of important new drugs active against resistant strains. As an example, drugs such as bedaquiline and delamanide, have recently been approved for the treatment of tuberculosis. Research is continuing in this area, and hopefully more and more unknown molecules may be discovered and become relevant in the treatment of this disease. Furthermore, a better understanding of the key points of this problem, and the improvement and intensification in education on this subject are extremely relevant, either for the patient and the family, but also for all health professionals.

Keywords: Tuberculosis, *Mycobacterium*, epidemiology, treatment, new drugs

Índice

| | |
|---|------------|
| Agradecimentos | v |
| Resumo..... | vi |
| Abstract | vii |
| Índice de Figuras | x |
| Listagem de abreviaturas..... | xi |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Epidemiologia..... | 2 |
| 2.1 Epidemiologia em Portugal | 2 |
| 2.2 Epidemiologia no Mundo..... | 4 |
| 3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>..... | 6 |
| 3.1 Caracterização Microbiana | 6 |
| 3.2 Espécies de <i>Mycobacterium sp</i> | 7 |
| 4. Tuberculose | 7 |
| 4.1 Definição..... | 7 |
| 4.2 Evolução histórica | 8 |
| 4.3 Tipos de Tuberculose..... | 10 |
| 4.4 Etiologia e Transmissão | 11 |
| 4.5 Manifestações Clínicas e Sintomatologia | 13 |
| 4.6 Fisiopatologia | 14 |
| 5. Prevenção | 15 |
| 6. Fatores de Risco | 17 |
| 7. Diagnóstico..... | 19 |
| 8. Infecção por Tuberculose Latente | 20 |
| 9. VIH como coinfeção..... | 23 |
| 10. Tratamento | 24 |
| 10.1. Fármacos de 1ª, 2ª, e 3ª linha usados no tratamento da TB | 24 |
| 10.2. Esquemas terapêuticos..... | 26 |
| 10.2.1. Estratégia DOT (“Directly Observed Therapy”)..... | 27 |
| 10.2.2. Tuberculose na criança | 27 |

| | |
|--|-----------|
| 10.2.3. Tuberculose extrapulmonar | 28 |
| 10.2.4. Insuficiência hepática | 28 |
| 10.2.5. Gravidez e amamentação | 28 |
| 10.2.6. Tuberculose Multirresistente (MDR TB) | 29 |
| 10.2.7. Tuberculose extensivamente resistente (XDR TB) | 29 |
| 11. Novos fármacos: o que há de novo? | 30 |
| 11.1. Fármacos recentemente aprovados pela FDA..... | 30 |
| 11.2. Novas descobertas..... | 31 |
| 12. Conclusão | 32 |
| 13. Referências | 33 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Taxa de notificação de casos de Tuberculose, por distrito em 2018..... | 3 |
| Figura 2: Evolução da taxa de incidência e de notificação da tuberculose em Portugal (2001-2018) | 3 |
| Figura 3: Casos notificados por sexo e grupo etário em Portugal em 2018. | 4 |
| Figura 4: Incidência de tuberculose no mundo em 2017 | 6 |
| Figura 5: Cascata de transmissão da tuberculose..... | 13 |
| Figura 7: Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB..... | 25 |
| Figura 8: Fármacos de segunda linha usados no tratamento da TB | 26 |

Listagem de abreviaturas

BAAR – Bactéria álcool-ácido-resistente

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

CYP – Citocromo P450

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DOT – Directly observed therapy (terapia diretamente observada)

EMB – Etambutol

EUA – Estados Unidos da América

IFN- γ – Interferão gama

IGRA – Interferon Gamma Release Assay (ensaios de detecção de interferão gama)

IL-1a – Interleucina 1 alfa

IL-1b – Interleucina 1 beta

INH – Isoniazida

ITBL – Infecção por tuberculose latente

LAM – Lipoarabinomanano

LJ – Löwestein-Jensen

MDR TB – Tuberculose Multirresistente

Mt – *Mycobacterium tuberculosis*

NK – Natural Killers

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C-reativa

PZA – Pirazinamida

RIF – Rifampicina

RNA – Ácido ribonucleico

RNAP – Ácido ribonucleico polimerase

TAAN – Teste de amplificação de ácidos nucleicos

TARV – Terapia antirretroviral

TB – Tuberculose

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TSA – Teste de sensibilidade aos antibacilares

TST – Teste de sensibilidade à tuberculina

VIH – Vírus de Imunodeficiência Humana

XDR TB – Tuberculose extensivamente resistente

1. Introdução

A tuberculose é uma doença que existe desde os primórdios da Humanidade, sendo, por isso, considerada das doenças mais antigas do planeta. (1) O principal agente causal é a micobactéria *Mycobacterium tuberculosis*, podendo no entanto ser provocada por qualquer outra bactéria pertencente a este complexo. Esta doença pode apresentar-se sob duas formas, forma latente e forma ativa, sendo que a primeira não é contagiosa, e por isso, não se transmite de pessoa para pessoa, contudo pode evoluir para a forma ativa, passando a ser transmitida através da inalação de aerossóis que contêm o microrganismo. A tuberculose afeta predominantemente as vias aéreas, atingindo principalmente o pulmão, todavia pode atingir praticamente qualquer órgão do corpo, distinguindo-se assim como tuberculose extrapulmonar. (2)

Conhecida no passado como phthisis, consumo ou peste branca, teve um enorme impacto na história da humanidade e continua a exercer um enorme impacto sobre a saúde humana. Durante muito tempo pensou-se que pudesse ser uma doença hereditária ou uma patologia de evolução espontânea. (1) Em 1882, Robert Kock descobriu o bacilo responsável pela tuberculose tendo-se tornado num marco histórico pois revelou ser um primeiro passo da luta contra esta doença. Em 1921, foi descoberta a vacina BCG, composta pelo bacilo de Calmette & Guérin, que constitui ainda hoje um dos principais modos de prevenção da doença. (3)

Atualmente a tuberculose é uma doença endêmica em todo o globo terrestre, sendo que em 2017 foram registados 10 milhões de casos de pessoas infetadas. Deste total de casos, 1,6 milhões resultaram em morte sendo então considerada a segunda principal causa de morte em todo o mundo. (4) O organismo causador desta doença possui propriedades e características que o tornam único, permitindo que se verifique uma extensa fase de latência até ao desenvolvimento de sintomatologia. Assim, a forma latente da tuberculose pode existir durante muitos anos sem causar a infeção propriamente dita ou sem se registar qualquer tipo de manifestação clínica.

Esta problemática tem hoje em dia maior impacto nos países menos desenvolvidos devido principalmente às estirpes multirresistentes (MDR TB) e extensivamente resistentes (XDR TB) aos antibacilares e também devido ao sinergismo com o VIH. (5)

Tal como o VIH, o tabagismo, estados de malnutrição, pobreza extrema, abuso excessivo de fármacos, diabetes, entre outros, fazem parte dos fatores de risco associados a esta doença, sendo que nunca se encontram individualizados, mas sempre em associação uns relativamente aos outros. (6)

2. Epidemiologia

2.1 Epidemiologia em Portugal

A tuberculose é uma patologia cuja prevalência tem vindo a diminuir bastante nos últimos anos no nosso país. Registaram-se então, grandes melhorias a nível desta problemática, sendo que nos últimos dez anos a taxa de incidência e a taxa de notificação diminuíram aproximadamente 40%. Em 2017 observaram-se menos de 16 casos por cada 100 mil habitantes. Tal facto acontece com a tuberculose multirresistente (resistência simultânea a dois medicamentos, rifampicina e isoniazida) onde foi observado um total de 12 casos. (7)

Estes dados, ainda que provisórios, representam uma taxa de incidência de 15,6/100 000 habitantes e uma taxa de notificação de 16,9/100 000 habitantes. Nos últimos 6 anos a média de redução destas taxas é de 5%. Há um envelhecimento do grupo de doentes, sendo que a idade média da população afetada é de 50,2 anos. Na faixa etária com idade igual ou inferior a 5 anos foram verificados 32 casos de tuberculose em 2017, correspondendo a este valor uma taxa de incidência de 6,1/100 000 crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 5 anos. Por sua vez, foram também registados 4 novos casos respeitantes a formas graves da doença, em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 2 anos. Também em 2017 foram encontrados 12 casos de tuberculose multirresistente, porém este tipo de tuberculose tem vindo a diminuir. Dentro destes casos, um foi considerado extremamente resistente. (8)

Os distritos de Portugal mais afetados são Porto e Lisboa (57,3% das notificações), sendo os únicos do país que se mantêm acima dos 20 casos por 100 mil habitantes (25,3 e 23,7 casos por 100 mil habitantes, respetivamente). Assim, podemos concluir que é nos grandes centros urbanos que verifica uma maior concentração de doentes com tuberculose (Figura 1). (9)

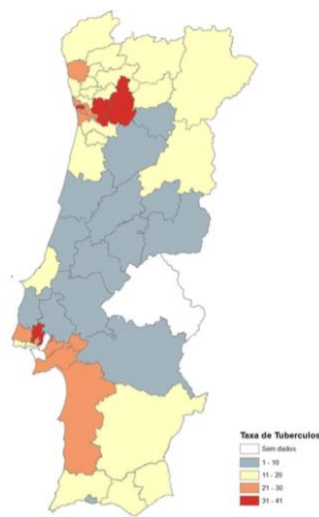


Figura 1: Taxa de notificação de casos de Tuberculose, por distrito em 2018

Fonte: SVIG-TB, 2019

Em 2018, a taxa de incidência em 2018 foi de 15,4 casos por 100 mil habitantes, sendo que, no total, foram notificados 1 703 casos (Figura 2). Em comparação com outros países da Europa, Portugal tem tido uma diminuição de ocorrências mais elevada que os restantes países, considerando-se uma evolução bastante positiva embora apresentemos dos indicadores mais elevados da doença.

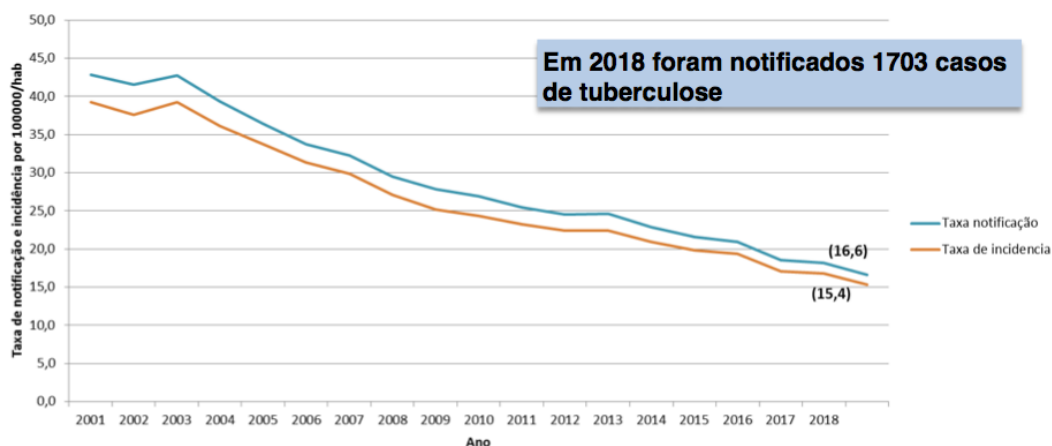


Figura 2: Evolução da taxa de incidência e de notificação da tuberculose em Portugal (2001-2018)

Fonte: SVIG-TB, 2019

Como se pode observar na Figura 3, o sexo masculino é o mais prevalente, tendo sido verificados em 2018 cerca de 67,4% de casos. Em 2018 a taxa de incidência da tuberculose infantil foi maior nas crianças com idade inferior a 1 ano, seguindo-se as

idades compreendidas entre 1 e 4 anos e entre 10 a 14 anos, e, por fim, com menor taxa de incidência, as crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 9 anos. Na última década, nos menores de 6 anos foi registada uma maioria de casos não graves e uma minoria de casos graves, tendo sido verificados em 2018, 30 casos não graves e 4 casos graves. A percentagem de casos de imigrantes com tuberculose foi de 20,2%, que em número corresponde a 344 casos em relação ao número total, 1 703 casos. (9)

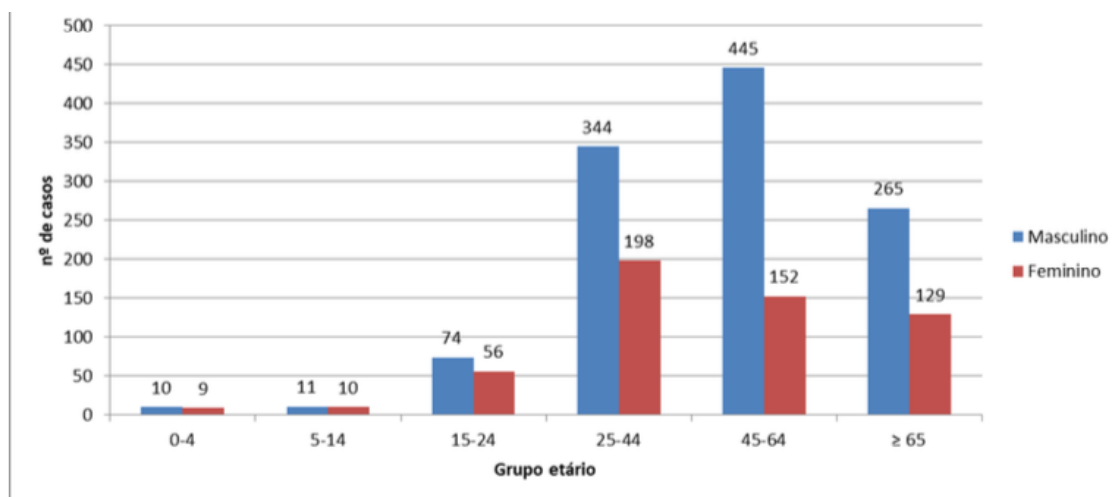


Figura 3: Casos notificados por sexo e grupo etário em Portugal em 2018.

Fonte: SVIG-TB, 2019

Entre o ano de 2017 e o ano de 2018 foram analisados dados relativos às populações vulneráveis com tuberculose. Assim, em 2017 a proporção de casos de VIH em pessoas com tuberculose foi de 87,9%, sendo que, por outro lado, a de diabetes e neoplasias foi, respetivamente, 5,8% e 6%. Em 2018 a taxa de incidência registada para os reclusos foi de 309,3 casos por 100 000 habitantes, seguindo-se os toxicodependentes, com uma taxa de incidência superior (400 casos por 100 000 habitantes). Nos alcoólicos verificou-se uma proporção de cerca de 11% de doentes. No sentido de combater estes valores foram adaptadas algumas medidas e estratégias tais como a divulgação de recomendações no diagnóstico, tratamento e rastreio da TB, sendo uma das estratégias para o ano em que nos encontramos (2019) melhorar a literacia da população e dos profissionais de saúde. (9)

2.2 Epidemiologia no Mundo

No ano de 2017 foram confirmados cerca de 10 milhões de casos de tuberculose, dos quais 1,6 milhões resultaram em morte. Deste valor fazem parte 300 000 pessoas

infetadas com VIH. De ano para ano tem-se verificado um decréscimo de 2% nos casos de tuberculose, sendo a redução mais acentuada em duas partes específicas do globo, a Europa (5%) e a África (4%). Devido a uma melhor prevenção e cuidados redobrados há países que assumem ainda mais destaque conseguindo alcançar baixas anuais entre 4 e 8%, sendo exemplo disso a Namíbia, o Zimbabué, o Lesoto, a África do Sul, entre outros. A Rússia também se destaca com uma percentagem considerável no que diz respeito ao número de mortes por ano (declínio de 13% ao ano) e também na queda do registo de novos casos (5% ao ano). Segundo dados da OMS, 25% da população mundial tem tuberculose (Figura 4). (10)

A prevalência e a mortalidade diminuíram bastante, sendo que a primeira diminuiu cerca de 42% e a segunda cerca de 47% desde 1990. A maior melhoria foi observada a partir do ano 2000. A maioria dos casos concentra-se nas regiões do Pacífico Ocidental (58%), na região africana (28%), na Índia (23%), na Indonésia (10%) e na China (10%), sendo também estes países os que possuem maior número de casos de MDR TB. (11)

Nos Estados Unidos, em 2017, verificou-se uma taxa de 2,8 novos casos por 100 000 habitantes, sendo que na América do Norte o maior número de casos corresponde a pessoas que nasceram fora deste local. Nos EUA a taxa de incidência da doença é então 15 vezes superior entre as pessoas que nasceram no exterior do que as que nasceram dentro país. Os maiores responsáveis por esta discrepância são os asiáticos, sendo-lhes atribuída uma percentagem de 36% no que diz respeito aos novos casos de tuberculose nos Estados Unidos. Neste país a reativação da TB latente é responsável pela grande parte de novos casos da doença. (12)

Segundo os dados globais fornecidos pela OMS, o sexo masculino é o sexo mais afetado pela doença em todo mundo. Esta organização estabeleceu metas no sentido de reduzir a incidência global da tuberculose. Prevê-se então que até 2030 haja um declínio da doença em cerca de 80%, sendo que em 2035 é esperado o fim da mesma. Para alcançar estes objetivos é preciso trabalhar nesse sentido, sendo que os números que foram registados em 2017 são bastante alarmantes (10 milhões de casos), desafiando assim os especialistas da área de modo a alcançarem as metas previstas. (12)

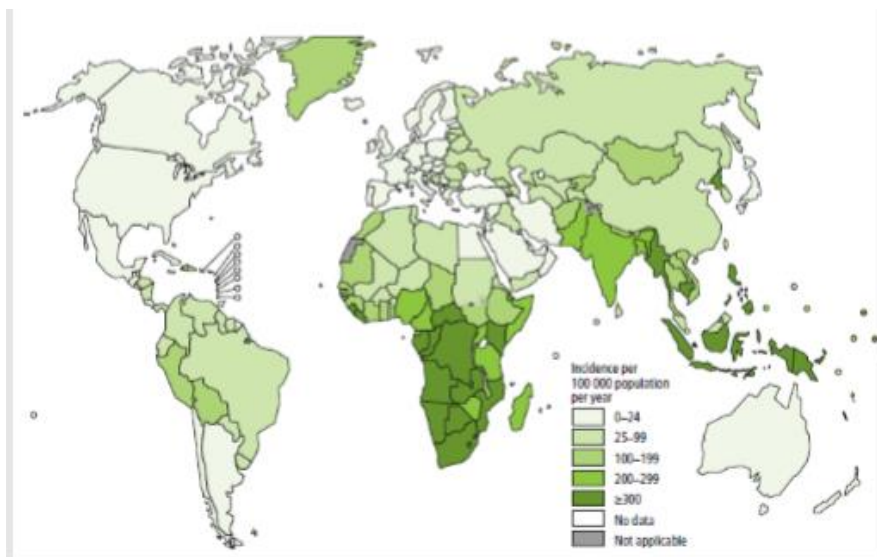


Figura 4: Incidência de tuberculose no mundo em 2017

3. *Mycobacterium tuberculosis*

3.1 Caracterização Microbiana

Mycobacterium Tuberculosis (*Mt*) é um bacilo de estrutura reta ou curva, isento de esporos, imóvel e sem cápsula. Esta bactéria possui peptidoglicano na sua parede celular, porém tem uma elevada composição lipídica (mais de 60%), demonstrando assim ser de grande importância a nível biológico. (13) Na sua superfície celular o bacilo tem uma camada de cera com ácidos micólicos o que a torna impermeável e hidrofóbica à coloração de Gram e Giemsa, a antibióticos hidrófilos e a variados agentes químicos. Assim, é a parede celular que tem por base a virulência desta bactéria e lhe confere características de extrema importância. Devido à sua resistência à descoloração por soluções ácido-alcoólicas, podemos denominá-la por bactéria álcool-ácido-resistente (BAAR). Isto significa que a bactéria depois de corada mantém essa coloração não podendo adquirir uma nova cor quando exposta a um novo corante, sendo esta a sua principal característica a nível de identificação laboratorial. Há vários métodos de coloração ácido-resistente, sendo o mais comum a coloração de Ziehl-Neelsen. Outro meio bastante usado neste tipo de bactérias é o meio de Löwestein-Jensen (LJ), onde as micobactérias se desenvolvem de uma forma lenta, tendo que estar incubadas por um período de tempo entre duas a seis semanas. Para além das características atrás referidas, a *Mt* é também resistente à oxidação nos macrófagos e à lise osmótica. (14)

3.2 Espécies de *Mycobacterium* sp

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é composto por um grupo de organismos que causam tuberculose em humanos e animais. A TB em humanos é causada principalmente por *M. tuberculosis*, mas também por outros membros do complexo *Mt*, o que engloba as subespécies associadas aos animais: *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae*, *M. orygis*, *M. microti* e *M. mungi*.⁽¹⁵⁾ *M. Canetti* é uma espécie de micobactéria também estritamente relacionada com *Mt* mas em que o hospedeiro principal é o humano. ⁽¹⁶⁾

O *Mycobacterium tuberculosis* pertence à família *Mycobacteriaceae* e ao gênero *Mycobacterium*. As micobactérias foram inicialmente divididas no complexo *M. tuberculosis* e nas micobactérias não tuberculosas ou atípicas, pois essa distinção poderia ser facilmente efetuada na maioria dos laboratórios microbiológicos. ⁽¹⁶⁾

Estudos recentes baseados no genoma de várias micobactérias causadoras de tuberculose encontraram evidências de que o complexo *M. tuberculosis* emergiu como um único grupo clonal de um conjunto de estirpes de micobactérias recombinantes que se assemelhavam a estirpes de *M. canettii* já existentes. Embora cerca de 100 estirpes de *M. canettii* conhecidas até à atualidade sejam todas isoladas de infecções em humanos, as estirpes de *M. canettii* são consideradas micobactérias de potencial ambiental porque a transmissão de humano para humano não pôde ser demonstrada até à data. ⁽¹⁷⁾

4. Tuberculose

4.1 Definição

A tuberculose é uma doença que nos acompanha desde sempre. Assim, é uma doença muito antiga que existe desde a pré-história e que teve grande impacto na população mundial, na qual provocou, em muitos períodos, a morte. Certos estudos feitos à população sugerem que *Mt* pode ter surgido há 70 000 anos atrás em África e subsequentemente disseminou-se junto com seres humanos anatomicamente modernos, expandindo-se a nível global na Era Neolítica e acompanhando o crescimento da densidade populacional. Esta doença é causada por uma bactéria designada *Mycobacterium Tuberculosis* que atinge principalmente os pulmões (dois terços do total de casos), podendo também atingir outros órgãos do corpo, porém de uma forma muito menos significativa. É considerada uma doença infecciosa, tratável e

curável. Se a doença for tratada corretamente e houver uma boa adesão à terapêutica por parte do doente, ela é curável na maioria dos casos. Contudo, se a TB não for tratada é considerada fatal, levando à morte de cerca de 50-65% dos doentes. (18)

4.2 Evolução histórica

A história da tuberculose é especialmente rica pois esta doença acompanha-nos desde os primórdios da Humanidade. É considerada um risco para a saúde pública e, atualmente, é conhecida como uma doença endémica em todo o globo mundial. Ao longo dos tempos tem sido denominada de diferentes formas, sendo exemplo disso as seguintes designações: “chiai nio” (China), “consumptione” (proveniente do Latim), “yakshma” (Índia), “chakyoncay” (Civilização Inca) e “phthisis” (Império Romano), sendo que todas elas revelam características da doença. (19)

Eram inúmeras as referências à tuberculose na antiguidade, sendo um dos primeiros casos conhecidos a descoberta do túmulo do Faraó Toutankhamon em 1922, onde estudos revelaram que a causa da sua morte teria sido essa doença aos 19 anos. (3)

A tuberculose tornou-se patogénica há cerca de 20 000 anos. A disseminação desta teve origem no aumento da domesticação de algumas espécies animais devido ao crescimento em número da espécie humana. Assim, esta bactéria proliferou de forma descontrolada para o ser humano, e, conseqüentemente, para os locais por onde este passava. (19)

Durante o século XIX a designação comum da tuberculose era “tísica”, pois a principal característica dos infetados era a deterioração do corpo, de dentro para fora. Esta doença esteve presente ao longo dos tempos, contudo, uma forte epidemia sucedeu posteriormente à industrialização e urbanização no mundo. Independentemente da classe social, nesta época, eram inúmeros os casos de famílias afetadas pela TB. (20)

Em Portugal, a tuberculose já era considerada a segunda causa de internamento em Lisboa, manifestando aproximadamente 100% de mortalidade devido às más condições sanitárias e socioeconómicas da população. Nesta época, estudos comprovam a relação das condições climáticas com o tratamento da tuberculose. Exemplo disso foi a construção de um hospital apenas destinado para tuberculosos na Ilha da Madeira, em 1859 mandado construir pela rainha D. Amélia. Em 1862 o hospital recebeu os seus primeiros doentes, onde por ele passaram ao longo dos anos, figuras importantes da sociedade portuguesa. (19)

O dia de 24 de Março de 1882 teve como marco importante a descoberta do bacilo da tuberculose pelo bacteriologista alemão, Robert Koch (1843-1910). Assim, até à atualidade, este dia ficou considerado como o Dia Mundial da Tuberculose. Esta descoberta não só alterou a forma de encarar a doença como também os esforços para a controlar, contudo não proporcionou a sua cura. Muitas foram as tentativas de a encontrar, porém sem sucesso. Até à data não havia conhecimento de nenhuma doença chamada tuberculose, apenas características que se interligavam. Koch compôs o laboratório bacteriológico, em Berlim, que permitiu comprovar experimentalmente que estas características eram causadas apenas por um micróbio. Citando as palavras do próprio: “No futuro, a luta contra este terrível flagelo da humanidade não será contra algo indefinido mas contra um parasita tangível.” (20)

Koch descobriu uma substância que “insensibilizava animais de laboratório à inoculação de bacilos tuberculosos, sendo capaz de deter o processo tuberculoso nos já infetados”, tendo apresentado uma cura com um extrato de glicerina com o bacilo da tuberculose, que posteriormente denominaram de tuberculina. Este método não teve os resultados esperados, tendo sido este composto posto de lado como cura para a doença. Devido à sua descoberta, o bacteriologista alemão ganhou o prémio Nobel de fisiologia e medicina no ano de 1905. (21)

Por sua vez, a Dra. Francisque Crotte utilizou eletricidade estática e certos desinfetantes no combate à bactéria, o que veio comprovar o fracasso deste método então experimentado. Os doentes infetados repousavam nos sanatórios, sendo estes os locais destinados ao tratamento e ao isolamento das vítimas. (20)

Entre o final do século XVIII e o final do século XIX, a doença alcançou o seu apogeu, tanto no continente Europeu como na América do Norte. Devido a este forte impacto na população, surgiram organizações a nível local ou nacional para o combate contra a tuberculose. Como exemplo temos os seguintes países: França (1891), Alemanha (1899), Grã-Bretanha (1898), Itália (1899), Dinamarca (1901), Suécia (1904), Noruega (1910) e Rússia (1910). A assistência a doentes tuberculosos tornou-se bastante comum também no nosso país, tendo sido criada a “Liga Nacional Contra a Tuberculose” em 1899 com o auxílio de Miguel Bombarda. Também nesse mesmo ano a rainha D. Amélia inaugura a “Assistência Nacional aos Tuberculosos” com o objetivo de construir mais instalações para os doentes como sanatórios e unidades hospitalares. Estas organizações vieram também apoiar estes doentes a nível económico e de forma a proporcionar aos mesmos o conjunto de condições básicas de higiene, e sempre que necessário isolar estes do resto da população. (19)

Reforçando a importante ajuda que a rainha D. Amélia teve no que diz respeito a esta problemática é necessário destacar o seu patrocínio para o primeiro sanatório construído numa região de elevada altitude – o Sanatório Sousa Martins na Guarda, no ano de 1907. Sousa Martins defendia que a região seria benéfica para o tratamento da tuberculose devido às suas condições climáticas. Este foi um dos locais com mais destaque no tratamento da doença. (22)

A vacinação com BCG, vacina composta pelo bacilo de Calmette & Guérin derivado do *Mycobacterium bovis*, surgiu em 1921 como método de prevenção para as crianças, tal como a verificação da carne e do leite, com o propósito de diminuir a ocorrência da doença. A prática destas medidas surtiu mais efeito nos países desenvolvidos em relação aos países em desenvolvimento, uma vez que as características sociais como, por exemplo, as condições de vida e de trabalho, foram o fator de maior importância no declínio da doença. (20)

Selman Waksman descobre uma substância nova denominada de estreptomicina que, utilizada conjuntamente com a vacina BCG proporcionou um panorama positivo na tuberculose. (19)

Até meados do século XX, nos países da Europa, registou-se um decréscimo acentuado da mortalidade devido à tuberculose, reduzindo para cerca de metade o número de casos. Em Portugal a situação estabiliza no final dos anos 70. Contudo, após a Revolução de 25 de Abril de 1974, com a chegada de bastantes desalojados do antigo Ultramar português, origina-se novamente um aumento do número de casos de tuberculose, tendo sido o mais acentuado na Europa. (19)

Portugal realizou assim um longo percurso no combate contra esta doença, desde o fim do século XIX até à atualidade, sendo que ainda hoje é uma doença global, porém tratável e curável, com um custo de menos de 20€ por doente. (23)

4.3 Tipos de Tuberculose

A TB é uma doença que se aloja em diferentes órgãos, sendo, por isso, distinguida em dois tipos:

- **Tuberculose Pulmonar**

Na Tuberculose Pulmonar o pulmão é o órgão atingido pelo bacilo da TB. A tuberculose pulmonar pode ocorrer no momento da inoculação do *Mt*, designando-se desta forma tuberculose pulmonar primária, ou por reativação de tuberculose latente no pulmão, sob a forma de tuberculose pós-primária, que corresponde a um total de cerca de 90% dos casos de tuberculose pulmonar. (2)

⇒ Tuberculose Multirresistente

A TB multirresistente (MDR TB) é causada por organismos resistentes aos medicamentos antituberculosos mais eficazes, isoniazida e rifampicina. Estes medicamentos são considerados medicamentos de primeira linha e são usados para tratar a maioria das pessoas com esta doença. (24)

⇒ Tuberculose Extensivamente Resistente

A TB extensivamente resistente a medicamentos (XDR TB) é um tipo relativamente raro de TB resistente. A XDR TB é resistente à isoniazida e à rifampicina, além de qualquer fluoroquinolona e pelo menos a um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). Como a XDR TB é resistente aos medicamentos de primeira e segunda linha, os doentes ficam com opções de tratamento mais tóxicas, mais caras e muito menos eficazes. (24)

○ **Tuberculose Extrapulmonar**

Este tipo afeta inúmeros órgãos que não o pulmão, e por isso, consoante o órgão onde se localiza a infecção estamos perante um tipo diferente de TB extrapulmonar, ou seja, consiste num conjunto de doenças que derivam da TB pulmonar, quando a bactéria afeta outros órgãos ou se instala fora dos pulmões. Assim, a sua sintomatologia está muitas vezes também relacionada com a parte do corpo onde existe a infecção. Por exemplo: a TB da coluna vertebral pode causar dores nas costas; a TB do rim pode causar sangue na urina; a meningite por TB pode causar dor de cabeça ou confusão, etc. (24)

4.4 Etiologia e Transmissão

A tuberculose é uma doença infeto-contagiosa cuja origem tem por base a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida também por bacilo de Koch. O risco de ficar infetado pelo bacilo da tuberculose é fundamentalmente de origem exógena. (25) A TB é transmitida de pessoa para pessoa principalmente através das vias aéreas, por pessoas quem têm TB pulmonar ou laríngea. (13) A sua transmissão acontece pela inspiração de gotículas através do ar, as quais contêm o agente etiológico, *Mt*. Estas gotículas têm origem em pessoas que possuem a forma ativa da doença, sendo que todas as suas ações como tossir, espirrar, falar, cantar e tudo o que implique movimentos respiratórios contribuem para a disseminação da doença. (26) As gotículas atravessam a boca, passando pelo trato respiratório superior e brônquios até atingirem, por fim, os alvéolos. (13)

O contacto diário com pessoas portadoras da doença faz com que haja um elevado risco de contágio, sendo que a transmissão só irá ocorrer se a pessoa portadora possuir tuberculose ativa, pois se tiver a forma latente da doença não ocorre risco de transmissão. A probabilidade da TB ser transmitida é determinada por diversos fatores: grau de infeção, quantidade de aerossóis expelidos, forma do bacilo, duração e virulência. (27) Nem todas as pessoas portadoras constituem um risco de contágio, isto é, no caso de menores de 12 anos de idade estes não são considerados um risco pois para além de terem um número pouco significativo de bactérias existentes no seu organismo também não produzem muco o que dificulta bastante o contágio da doença. Além disto, o contacto esporádico ou casual com um indivíduo portador de TB não é considerado suficiente para que ocorra a sua transmissão. (28) Apesar de, a TB não ser transmitida através de copos, partilha de comida, beijos, assentos sanitários, escovas de dentes ou apertos de mão, estas ações devem ser evitadas contribuindo assim para uma maior segurança do indivíduo. (29)

A infecciosidade e a sua duração dependem de fatores bacterianos e do hospedeiro. As pessoas portadoras de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva são altamente infecciosas, sendo que o grau de infecciosidade aumenta com o grau de positividade da baciloscopia. (22) A infecciosidade de uma pessoa com tuberculose está diretamente relacionada com o número de bacilos tuberculosos que ela expele no ar. Assim, pessoas que expulsam muitos bacilos tuberculosos são mais infecciosas do que doentes que expelem poucos ou até mesmo bacilos nenhuns. (30)

O contacto entre um doente com tuberculose infecciosa e um indivíduo suscetível pode ocorrer devido a aglomerações no espaço (como em residências, locais de trabalho e favelas urbanas) ou ao longo do tempo (como em locais de transporte público, entre trabalhadores migrantes e durante urbanização ou deslocamento). Na Figura 5 podemos observar como ocorre toda a cascata de transmissão da doença, desde o primeiro momento até ao momento da infeção. Interromper a transmissão da tuberculose é fundamental para interromper a epidemia da tuberculose. (26)

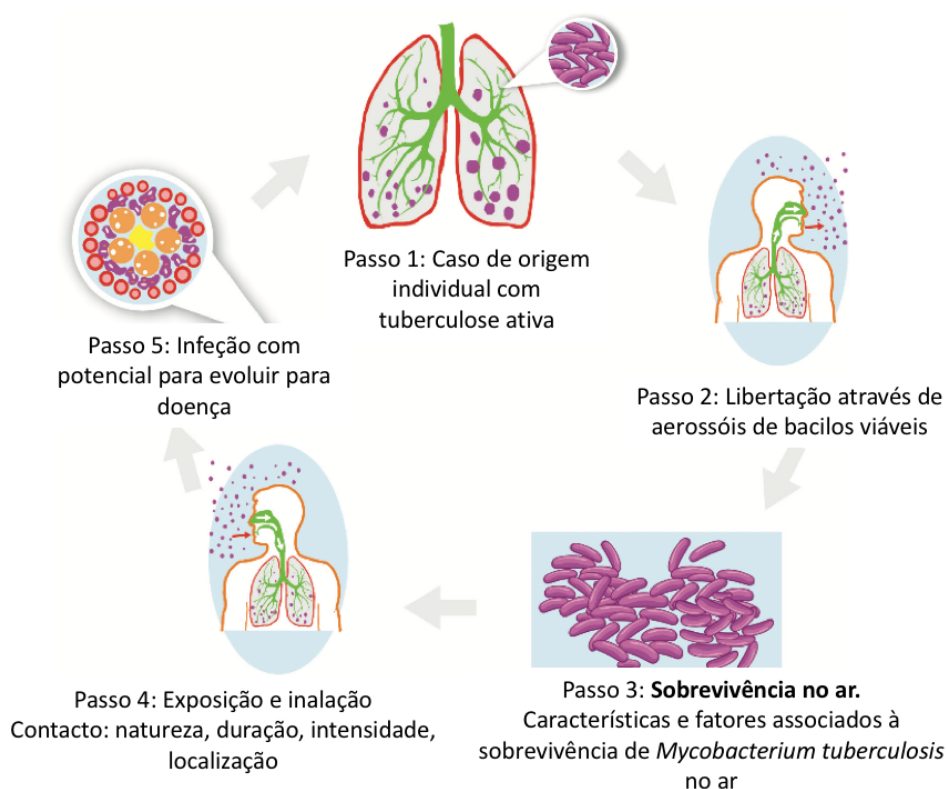


Figura 5: Cascata de transmissão da tuberculose

(Adaptado de Churchyard G, 2017)

Em suma, quando os bacilos de *Mt* entram em contacto com o hospedeiro podem ocorrer três situações distintas: (29)

1. O hospedeiro elimina totalmente o agente bacteriano, através da resposta efetuada pelo sistema imunitário;
2. Ocorre TB primária devido ao sistema imunitário não conseguir monitorizar a replicação dos bacilos;
3. Ocorre TB pós-primária, onde o sistema imunitário consegue reprimir as bactérias no granuloma, de forma latente.

4.5 Manifestações Clínicas e Sintomatologia

Dois terços dos indivíduos com TB pulmonar são assintomáticos. Nestas situações deve-se ter em conta os riscos epidemiológicos do doente, como por exemplo, as viagens que realizou ou o facto de residir em áreas de maior risco, onde é conhecida a prevalência da doença. (2,29)

São vários os sintomas característicos da TB. Podemos destacar como sintomas principais o cansaço, a tosse persistente com um período superior a duas semanas, o emagrecimento, os suores noturnos e o aumento da temperatura corporal ao final do dia (febrícula vespertina). Fadiga e arrepios também correspondem a outros exemplos de manifestações clínicas, que podem ser ou não acompanhados de produção de expectoração esbranquiçada que pode, por vezes, conter vestígios de sangue. Nalguns casos é possível observar anomalias pouco comuns ao efetuar-se uma radiografia ao tórax. (28) Os casos em que a tosse é acompanhada de sangue correspondem a estadios finais da doença. Na forma latente não existe de qualquer tipo de sintomatologia. (29)

4.6 Fisiopatologia

Grande parte dos bacilos inalados fica retida nas vias respiratórias superiores, sendo, de seguida, expulsa através do sistema mucociliar. Assim, somente uma pequena parte de partículas infecciosas consegue atravessar as vias respiratórias e atingir os alvéolos, onde se irá alojar. Dá-se então a fagocitose dos bacilos de *Mt* através de macrófagos alveolares, no sentido de destruir estes microorganismos. (31)

Os bacilos que não forem destruídos e que conseguem sobreviver à destruição por parte das células fagocitárias, proliferam e multiplicam-se dentro das células alveolares e dendríticas num espaço curto de tempo, sinalizando a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1a e IL-1b, por exemplo). O aumento progressivo do número de bacilos irá provocar a lise das células fagocitárias. (32)

Aquando da destruição celular dos macrófagos, os monócitos que se encontram na circulação sanguínea diferenciam-se em macrófagos, sendo transferidos da periferia para o pulmão, através de mecanismos de comunicação celular. Assim, os restos celulares dos macrófagos que foram destruídos vão ser ingeridos por estes novos macrófagos. Em suma, há uma resposta inflamatória local e a deslocação dos monócitos pela corrente sanguínea em direção ao local infetado. As células responsáveis pela fagocitose vão acumular-se no pulmão e vão sendo infetadas pelas micobactérias que se estão a multiplicar descontroladamente. (33) Posteriormente, há o recrutamento das células dendríticas para o nódulo linfático. Estas células transportam as micobactérias para os gânglios linfáticos mediastínicos, onde ocorre a ativação dos linfócitos T específicos. A libertação de diversas citocinas inflamatórias pelo macrófago infetado vai induzir a atividade das células *natural killers* (NK) que vão libertar interferão gama (IFN- γ), que, por sua vez, vai estimular os macrófagos a produzir TNF- α e agentes microbicidas. (34,32) Após esta primeira reação inflamatória, irá formar-se um infiltrado

celular que, mais tarde, irá assumir a estrutura de um granuloma. Este vai ser envolvido por componentes fibróticos, tornando-se assim calcificado. (29) A micobactéria *Mt* desempenha um papel ativo na formação desta estrutura, e, desta forma, contribui para o seu crescimento. (34)

Após ativação dos linfócitos T CD4+, vai haver uma ativação significativa dos linfócitos T CD8+. Os linfócitos T cercam os macrófagos, ativam-nos, havendo uma produção contínua de citocinas, de forma a melhorar a sua função bactericida. Ao rodearem os macrófagos, limitam também a sua mobilidade, diminuindo a expansão bacteriana. (34)(32) O IFN- γ , produzido pelas células T CD4+, tem um papel central na eliminação da micobactéria. (33)

Com o aumento da infeção, há uma aglomeração dos macrófagos no granuloma, provocando uma necrose caseosa, que é caracterizada pela formação de uma cavidade pulmonar. Pode ocorrer a libertação dos bacilos ativos aquando da abertura da cavidade pulmonar, porém se os bacilos continuarem no granuloma estamos perante uma infeção latente, podendo ficar em estado de dormência durante muito tempo. (35)

5. Prevenção

A vacinação é um dos modos de prevenir diversas doenças. Assim, a vacina *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) é a vacina usada no combate à TB. A BCG possui um histórico de segurança comprovado e, desta forma, é uma das vacinas mais administradas a nível global. Porém, esta vacina apresenta limitações no que diz respeito à prevenção da TB, sendo que apresenta, aproximadamente, 50% de eficácia na prevenção da doença nos adultos. No entanto, no caso das crianças, apresenta uma eficácia superior. É uma estratégia de baixo custo e, por isso, revela-se de elevada importância nos países onde os recursos de saúde e o poder monetário são bastante escassos. (28)

Há certos países onde a TB é considerada uma doença endémica, sendo que neste tipo de países os recém-nascidos são vacinados imediatamente após o nascimento, protegendo-se, desta forma, contra a meningite e a infeção disseminada.(36) A revacinação ao longo da vida não contribui para aumentar o grau de proteção, sendo que desta forma não é aconselhada. (37)

Uma versão inicial do BCG foi administrada pela primeira vez em seres humanos em 1921. Desde então, muitas estirpes diferentes foram usadas em todo o mundo. (30) A administração desta vacina consiste numa injeção intradérmica na região superior do braço direito, sendo composta pelo agente *M. Bovis*. Esta administração provoca uma

reação no local onde foi administrada cujo o tempo de cicatrização é aproximadamente de 10 semanas. (38)

Nas últimas décadas, devido à pesquisa em torno da TB, foram desenvolvidos esforços no sentido de desenvolver uma nova vacina, tentando corrigir as falhas existentes na BCG. Estas vacinas, testadas em animais, consistiam em vacinas de DNA com subunidades para vários antígenos de *Mt*. No entanto, apesar dos esforços realizados, não houve resultados muito positivos no estudo efetuado, pois eram poucas as vacinas que demonstraram eficácia superior no que diz respeito à resposta imunitária induzida pela BCG. Foram realizados também outros métodos com o objetivo de obter estirpes atenuadas de *Mt* que poderiam induzir uma maior proteção contra a TB. Nenhuma das alternativas testadas foi eficaz na prevenção contra a infecção, e desta forma, não é para já possível nem viável a substituição da BCG por uma nova vacina. Posto isto, a investigação continua a caminhar para o desenvolvimento de uma versão melhorada da BCG, de modo a aumentar e melhorar a imunogenicidade e a atividade preventiva contra a infecção. (36) Esta vacina está contraindicada em indivíduos imunocomprometidos, que possuam: (30)

- VIH
- Leucemia
- Linfoma
- Terapia com esteroides em altas doses
- Radioterapia
- Malignidade generalizada
- Imunodeficiência congénita

Também é aconselhado evitar vacinar mulheres grávidas, embora não tenham sido observados efeitos nocivos no feto.

A vacinação com BCG, geralmente, não é recomendada nos Estados Unidos devido ao baixo risco de infecção por *M. tuberculosis*. A variável eficácia da vacina BCG contra a TB pulmonar, o baixo risco de doença disseminada grave por TB em crianças pequenas nos Estados Unidos, entre outros fatores, estão então na base da não recomendação da administração desta vacina neste país. (30)

Além da vacinação à nascença, a prevenção baseia-se também num modo de vida saudável, composto por uma boa higiene, abstenção de tabaco e diminuição do

consumo de bebidas alcoólicas, prática regular de exercício físico e também um cuidado especial com locais fechados, sendo necessária a sua ventilação. Nos indivíduos infectados é imperativo e de extrema importância o uso de máscara, minimizando a expulsão de bacilos de *Mt* através da via aérea, prevenindo assim a transmissão da doença. Em junho de 2016, dada a evolução epidemiológica da doença no nosso país, alterou-se a estratégia de vacinação com BCG em Portugal e começou-se a vacinar apenas as crianças com fatores de risco individuais ou comunitários para a TB. (39)

6. Fatores de Risco

Através de estudos epidemiológicos foram incluídas descrições e análises de fatores de risco com base nos níveis genéticos, demográficos, ambientais, económicos, sociais ou educacionais, movimentos migratórios e na prestação de serviços, observando-se como esses fatores atuam no espaço e no tempo, determinando a existência de possíveis padrões de áreas de risco espacial. (6)

São vários e diversificados os fatores de risco da Tuberculose Pulmonar. Entre os mais importantes destacam-se: VIH, encarceramento, habitações precárias ou superlotadas, nível baixo ou até mesmo nulo de educação em idade ativa (16-64 anos), pobreza extrema, desemprego, sem-abrigo, imigração de países com elevadas taxas de incidência de TB, abuso de fármacos, alcoolismo. É de extrema importância referir o facto de que estes fatores estão extremamente relacionados e nunca se encontram individualizados. (6)

Alguns fatores de risco não são considerados relevantes em Portugal, sendo exemplo disso o facto de quase todos os municípios portugueses terem centros de diagnóstico e tratamento da tuberculose, e, deste modo, a distância para estes centros não é considerada uma barreira. Por outro lado, em Portugal, o tratamento da TB é totalmente gratuito, significando, deste modo, que os problemas que advêm do tratamento não se devem a fatores económicos mas, por exemplo, à residência ilegal dos indivíduos afetados. (6)

Na tuberculose multirresistente (MDR TB) há que ter outros fatores em consideração: Tipo de etnia (Africana e Asiática), diagnóstico anterior de TB, expectoração positiva para Bacilo Ácido-Resistente e estadia durante um período com duração inferior a 5 anos, nos EUA, quando é realizado o diagnóstico. (40)

A suscetibilidade à tuberculose pode ser então reduzida abordando fatores do hospedeiro, como infeção pelo VIH, diabetes, transplante de órgãos, diálise renal, uso de drogas ilícitas, desnutrição, uso nocivo de álcool e tabagismo. A suscetibilidade à tuberculose também pode ser reduzida tratando a condição subjacente (por exemplo,

infecção pelo VIH e diabetes), reduzindo exposições importantes (por exemplo, poeira de sílica, fumo de tabaco e poluentes internos) e fornecendo a terapia preventiva para doenças latentes da infecção por *M. tuberculosis*. (26)

Há, no entanto, quatro fatores gerais determinantes da probabilidade de transmissão de *Mt*: Suscetibilidade (estado imunitário do indivíduo exposto), infecciosidade (diretamente relacionada com o número de bacilos de Koch que a pessoa expele para o ar), meio ambiente (fatores ambientais que condicionam a concentração das micobactérias *M. Tuberculosis*) e exposição (proximidade, frequência e duração da exposição ao bacilo. (30)

Há um conjunto de pessoas, que, por apresentarem determinadas características, quer a nível patológico, quer a nível físico ou por apresentarem determinados hábitos, constituem um maior risco de serem infetadas pela doença. Entre esse grupo de pessoas podemos destacar: (30)

- Pessoas infetadas com VIH;
- Pessoas que nos últimos 2 anos foram infetadas por *Mt*;
- Crianças com idade inferior a 5 anos;
- Pessoas que estão a efetuar terapia imunossupressora, como por exemplo, terapia com antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), corticosteróides sistémicos (> que 15 mg de prednisona por dia) ou terapia medicamentosa imunossupressora após um transplante de órgãos;
- Pessoas com silicose, diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, leucemia ou cancro da cabeça, pulmão ou pescoço;
- Pessoas com doenças pulmonares crónicas;
- Pessoas que pesam menos de 90% do seu peso corporal ideal;
- Fumadores e toxicodependentes;
- Populações definidas localmente como tendo uma incidência aumentada de TB, incluindo populações com dificuldades económicas e com assistência médica insuficiente;
- Pessoas com histórico de doença da TB não tratada ou tratada inadequadamente.

Qualquer pessoa que tenha TB latente pode desenvolver a doença da TB, sendo que a infecção pelo VIH é o maior fator de risco para o desenvolvimento da doença tuberculosa em pessoas com TB latente devido ao comprometimento do sistema imunológico. (30)

7. Diagnóstico

O diagnóstico da TB ativa baseia-se na identificação laboratorial de *Mt*, principalmente na expectoração. Atualmente são utilizados testes microbiológicos e de biologia molecular, o que facilita o diagnóstico rápido da doença e a detecção das mutações que conferem resistências aos fármacos antibacilares que constituem a primeira linha de tratamento. (39)

O exame *gold-standard* para o diagnóstico de TB é o isolamento da micobactéria em exame cultural. As secreções brônquicas são o produto orgânico mais enviado ao laboratório, quando há suspeita de TB pulmonar. O exame cultural é um processo bastante demorado, tendo uma duração máxima de 60 dias, devido ao lento crescimento da micobactéria. Embora apresente esta desvantagem, este processo apresenta elevada sensibilidade e especificidade. O meio de cultura sólido mais utilizado é o meio de Löwestein-Jensen (LJ), que é o mais apropriado para a monitorização do tratamento. Porém os meios de cultura líquidos (meio Middlebrook) possuem maior sensibilidade devido a serem meios mais enriquecidos. Neste tipo de meios são utilizados sistemas automáticos e semiautomáticos que utilizam diferentes métodos: método radiométrico, fluorimétrico e colorimétrico. Os meios líquidos são os mais usados na detecção de novos casos, porém, para além de não permitirem quantificar o crescimento de *Mt*, são particularmente favoráveis à contaminação por outras bactérias. Assim, de forma a melhorar a sua especificidade podemos usar simultaneamente o meio de cultura em meio sólido. (41)

Existem testes de diagnóstico rápido como é o caso dos testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN). Dentro destes testes o mais usado é o método de PCR, onde se utiliza a enzima Polymerase Chain Reaction. São testes que permitem uma resposta num curto espaço de tempo (24-48h) e que são específicos para o complexo *Mt*. (41)

Embora tenham sido feitos diversos avanços no diagnóstico da tuberculose, não existe um teste simples, confiável por si só para diagnosticar definitivamente a doença. Os médicos geralmente procuram o diagnóstico bacteriológico, mas essa evidência também é complementada por descobertas clínicas, evidências radiológicas e testes de produtos bacterianos que indicam a presença do agente *Mt*. (42)

O uso da triagem radiológica e o interesse nesta área está cada vez mais em crescimento, assim, as radiografias digitais do tórax com detecção de TB auxiliada pelo

computador têm sido usadas em determinados ambientes, como por exemplo, prisões, entre contactos domiciliares e em pessoas que trabalham no setor de mineração. Assim, este método de avaliação e diagnóstico é atualmente recomendado pela OMS para a triagem e diagnóstico de TB em certas populações. (42)

Quando se replicam no Homem, as micobactérias da TB, libertam múltiplas proteínas e subprodutos, sendo uma dessas substâncias o lipoarabinomanano (LAM). Esta substância é a base do teste LAM urinário, cuja sua utilização tem sido associada a uma diminuição da mortalidade em doentes com TB. A vantagem deste teste é o facto de se utilizar um tipo de amostra que é facilmente obtido (urina). Primeiramente este teste demonstrou uma baixa sensibilidade, porém posteriormente veio revelar-se de extrema importância em indivíduos hospitalizados com VIH, mostrando alterações benéficas da mortalidade neste tipo de casos, sendo então recomendado e aplicado, atualmente, nestes doentes. Em 2018, um estudo constatou que este teste não só está associado a uma maior taxa de deteção de casos e a uma menor taxa de mortalidade, mas também tem uma relação custo-benefício muito favorável. Foram desenvolvidos ensaios LAM com maior sensibilidade que revelaram uma grande promessa para o diagnóstico rápido da TB, mesmo em pessoas sem VIH, incluindo crianças e outros doentes. (42)

O Xpert MTB/RIF é um novo teste que deteta rapidamente tanto a TB como a resistência à rifampicina. Embora o acesso a este teste permaneça restrito, as análises de tendência temporal mostram uma utilização crescente em certos países (EUA). (42)

Outros testes genotípicos baseados na amplificação do ácido nucleico estão a ser desenvolvidos e alguns estão disponíveis comercialmente para laboratórios centralizados, incluindo o RealTime MTB (EUA), FluoroType MTBDR (Alemanha) e BD MAX MDR-TB (EUA). (42)

8. Infecção por Tuberculose Latente

A infecção por tuberculose latente (ITBL) é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sem evidência de TB ativa manifestada clinicamente. Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infetada com *Mt*, e a grande maioria não apresenta sinais ou sintomas da doença, embora haja o risco de evoluir para TB ativa, pois o bacilo permanece viável. Os indivíduos com ITBL não constituem um risco de transmissão da doença. Vários estudos mostraram que, em média, 5 a 10% das pessoas infetadas desenvolverão a doença ativa da TB ao longo de suas vidas, geralmente nos primeiros 5 anos após a

infecção inicial. O risco de tuberculose ativa após a infecção depende de vários fatores, sendo o mais importante o seu sistema imunitário. A eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis varia entre 60% a 90%. (43) A TB latente caracteriza-se assim pela ausência de sinais clínicos e radiológicos e pelo predomínio de bacilos adormecidos. A infecção latente por TB engloba quer os indivíduos com bacilos viáveis mas que não apresentam sintomas (TB “quase ativa”), quer indivíduos nos quais a infecção foi erradicada, não havendo hipóteses de reativação da mesma. Relativamente ao diagnóstico da ITBL são realizados testes sistemáticos em grupos que acrescentam um risco aumentado perante uma infecção de TB. Não existe um método padrão para diagnosticar ITBL, assim o seu diagnóstico carece de um teste gold standard. É então diagnosticada indiretamente, através da resposta imunitária específica direccionada para os antígenos apresentados por *Mt*, pois a existência de uma resposta imunitária é um indicador que revela o contacto anterior ou atual com antígenos desta micobactéria. (44) Os testes que fazem parte do diagnóstico laboratorial da TB latente são o TST (teste de sensibilidade à tuberculina) e o IGRA (interferon gamma realease assay). Estes são testes que requerem uma resposta imune competente para identificar pessoas infetadas, sendo que são considerados testes imperfeitos para medir a progressão para a forma ativa. (42)

O TST (teste de sensibilidade à tuberculina), que também pode ser designado Teste de Mantoux, constitui o método mais aceite na identificação da forma latente da doença. Consiste numa injeção intradérmica no antebraço composta por proteínas purificadas derivadas dos bacilos da TB, e em que há a ocorrência de uma reação celular retardada (48 a 72h) que é lida preferencialmente passadas 72 horas após a injeção, sendo considerada uma reação positiva a que é indicada por eritema e uma induração com mais de 10 mm. (45)(46) No nosso país, os indivíduos com indurações < 5 mm não são considerados reativos à tuberculina. Assim, consideram-se positivos ao TST os seguintes indivíduos: (47)

- Indivíduos imunocomprometidos, crianças não vacinadas com BCG, pessoas com alterações fibróticas na radiografia do tórax, com induração > 5 mm;
- Indivíduos que estabeleceram contacto com um doente infetado sem vacinação com BCG, crianças com idade inferior a 4 anos, usuários de drogas injetáveis, funcionários de laboratórios de micobactérias, com induração ≥ 10 mm;
- Qualquer indivíduo com induração ≥ 15 mm, independentemente do seu histórico no que diz respeito à vacinação e ao contacto com doentes infetados pela doença;

Se houver um aumento de 10 mm entre dois testes de TST realizados num período máximo de 2 anos e se houver a passagem da forma não reativa para a forma reativa (conversão tuberculínica recente) também se considera que estamos perante uma infeção por TB. (47)

O IGRA apresenta uma maior especificidade relativamente ao TST. Estes testes são realizados *in vitro* em que a amostra utilizada é o plasma, onde é avaliada a resposta dos linfócitos T aos antígenos específicos de *Mt*. (48)

Como os doentes com ITBL são assintomáticos, é importante identificar os grupos considerados de maior risco perante uma infeção por *Mt*, para se proceder então à realização dos testes de diagnóstico. Apenas se deve efetuar o tratamento preventivo em indivíduos que usufruam beneficemente desse tratamento, assim o tratamento só se realiza se for devidamente justificado. (49) O rastreio de ITBL deve ser feito em profissionais de saúde, imigrantes provenientes de países de elevada incidência de TB, toxicodependentes, presos e sem-abrigos. (43) Em indivíduos imunocompetentes é aconselhada apenas uma, e só uma vez, a realização do tratamento da infeção latente. (D)

Segundo a OMS, existem atualmente três regimes terapêuticos indicados no tratamento de ITBL: (43)

- ⇒ Monoterapia com isoniazida durante um período de 6 meses é recomendada para o tratamento de ILTB em adultos e crianças em países com alta e baixa incidência de TB.
- ⇒ Rifampicina juntamente com isoniazida diariamente durante 3 meses deve ser indicada como alternativa aos 6 meses de monoterapia com isoniazida como tratamento preventivo para crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos em países com alta incidência de TB.
- ⇒ Rifapentina e isoniazida administradas semanalmente durante 3 meses podem ser indicadas como uma alternativa aos 6 meses de monoterapia com isoniazida, como tratamento preventivo para adultos e crianças em países com alta incidência de TB.

A escolha do tratamento deve ser baseada no perfil do doente em questão e nos diversos efeitos adversos destes fármacos. O tratamento destes doentes deve ser

acompanhado e monitorizado, sendo que a adesão à terapêutica até à conclusão do tratamento é de extrema importância para o seu sucesso. (43)

9. VIH como coinfeção

Uma pessoa portadora de VIH, não tratada, fica bastante mais suscetível a outras infeções, como é o caso da TB. Assim, este vírus promove o desenvolvimento da forma ativa da doença em pessoas com TB latente. Deste modo, a coinfeção pelo VIH constitui o fator de maior risco no que diz respeito à evolução da TB latente para TB ativa. Esta coinfeção está também relacionada muitas vezes com a resistência a fármacos. (50,51)

À medida que se desenrola a progressão da doença, o sistema imunitário diminui a sua capacidade de prevenir o crescimento e disseminação local da micobactéria. Neste contexto, quando há infeção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana, as formas disseminadas e extrapulmonares de TB são bastante comuns, porém a forma pulmonar continua a ser a mais frequente. Em doentes infetados com VIH e TB pulmonar, esta é rapidamente disseminada, sendo que o seu quadro clínico neste tipo de pacientes vai diferir de uns para os outros no que diz respeito a imagens radiológicas devido à rápida progressão da doença, onde muitas das vezes nem ocorre a formação de granulomas. (52)

Independentemente do estado da infeção pelo VIH, o critério para classificar o tratamento da TB é o mesmo. Assim, o tratamento de MDR TB nos pacientes com VIH é muito semelhante ao tratamento nos pacientes sem VIH, com algumas exceções: (53)

- As reações adversas são mais frequentes nos pacientes com VIH, sendo que muitos dos medicamentos da MDR TB apresentam alto risco de toxicidade e muitas das vezes, em associação com a terapia antirretroviral (TARV), origina um risco acrescido de reações adversas;
- A TARV desempenha um papel fundamental e crucial devido ao risco de mortalidade elevado neste tipo de doentes;
- Deve ocorrer uma monitorização mais acentuada dos pacientes que estão a efetuar esta terapêutica;
- Depois de se iniciar o tratamento com fármacos antirretrovirais, a constituição do sistema imunitário pode implicar a ocorrência de complicações no tratamento.

O uso do TARV nos pacientes com VIH melhora a sobrevida em doentes com TB, e, deste modo, deve ser iniciado assim que possível. Quando a TARV já está a ser realizado em pacientes com VIH, onde mais tarde é diagnosticada MDR TB, há que tomar especial atenção pois pode ser necessário efetuar algumas alterações ao TARV, devido às diversas interações medicamentosas existentes entre os fármacos antirretrovirais e os fármacos antituberculosos, com o objetivo de diminuir ao máximo as reações adversas e a toxicidade resultante dessas interações. Por exemplo, deve evitar-se o uso de estavudina e didanosina (fármacos antirretrovirais) juntamente com cicloserina (fármaco antituberculoso), pois a sua combinação aumenta a ocorrência de neuropatia periférica, sendo que, deste modo, devem substituir-se os fármacos antirretrovirais por um menos neurotóxico. Para além da neurotoxicidade, pode-se também destacar outros efeitos adversos resultantes da combinação entre estes dois tipos de fármacos: hepatotoxicidade, diarreia, rash cutâneo, cefaleias, depressão, náuseas e vômitos e toxicidade no sistema nervoso central. (53)

Em suma, os dois agentes patogénicos de cada uma das doenças exacerbam-se mutuamente contribuindo, desta forma, para o crescimento da morbilidade e mortalidade. O facto de existirem interações medicamentosas que tornam problemático o co-tratamento com antibióticos de primeira linha contra a tuberculose e a terapia antirretroviral, constitui outro obstáculo no tratamento destas duas doenças problemáticas. (54)

10. Tratamento

Uma vez identificada a doença ativa da tuberculose a partir da ocorrência de determinados sintomas, de um resultado positivo de TST ou IGRA e exames radiológicos positivos no tórax, o paciente deve ser colocado em tratamento de imediato.

10.1. Fármacos de 1ª, 2ª, e 3ª linha usados no tratamento da TB

Com base na sua segurança e efetividade, os fármacos antituberculosos podem dividir-se em dois grupos: antibióticos de primeira linha e antibióticos de segunda linha. Dos fármacos de primeira linha fazem parte a isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) que se caracterizam pelo seu baixo custo e um grau de toxicidade aceitável (Figura 6). A piridoxina (vitamina B6) é tipicamente administrada a todas as pessoas que tomam INH para prevenir neuropatia, mas no mínimo deve ser administrada àquelas com maior risco de desenvolver neuropatia,

incluindo pessoas com VIH, insuficiência renal ou diabetes; pessoas com alcoolismo ou desnutrição; mulheres grávidas ou lactantes; e em indivíduos em idade avançada. Todos os pacientes começam a tomar os 4 medicamentos diariamente, durante 2 meses. (12, 55)

Em determinados casos, é necessária intervenção cirúrgica. Estes casos incluem aqueles indivíduos em que a cultura permanece positiva após 4 a 6 meses de tratamento. É mais comum com a TB resistente, porque os casos de TB suscetíveis a medicamentos que permanecem positivos para a cultura geralmente necessitam de ser primeiramente avaliados quanto à resistência aos medicamentos. Após a cirurgia, o paciente deve continuar o tratamento médico até à sua conclusão. (12)

Um dos grandes obstáculos é a longa duração do tratamento. Além desta dificuldade, a falta de informação, os efeitos adversos dos medicamentos (asma, vômitos, náuseas, alterações visuais...) e a falta de acompanhamento revelam-se também importantes obstáculos no combate à doença, e, por consequência, a não adesão à terapêutica por parte do doente. Os fármacos antituberculosos não apresentam uma segurança total no que diz respeito a eliminação dos bacilos de *Mt*, sendo que estes podem permanecer na forma latente dentro dos macrófagos e provocar novamente uma reinfeção, através do aparecimento de estirpes multirresistentes. (55)

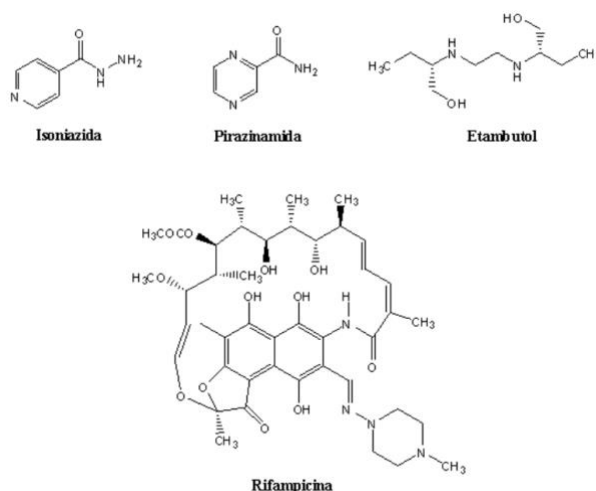


Figura 6: *Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB*

Da segunda linha de tratamento fazem parte os seguintes fármacos: fluoroquinolonas, amicacina, capreomicina, canamicina, viomicina, ciprofloxacino, cicloserina, etionamida, ácido p-aminosalicílico e tiacetazona (Figura 7). Estes fármacos são geralmente usados em situações em que houve resistência aos medicamentos de primeira linha, sendo fármacos que provocam maior número de efeitos adversos e que envolvem mais custos e uma maior duração do tratamento. (55)

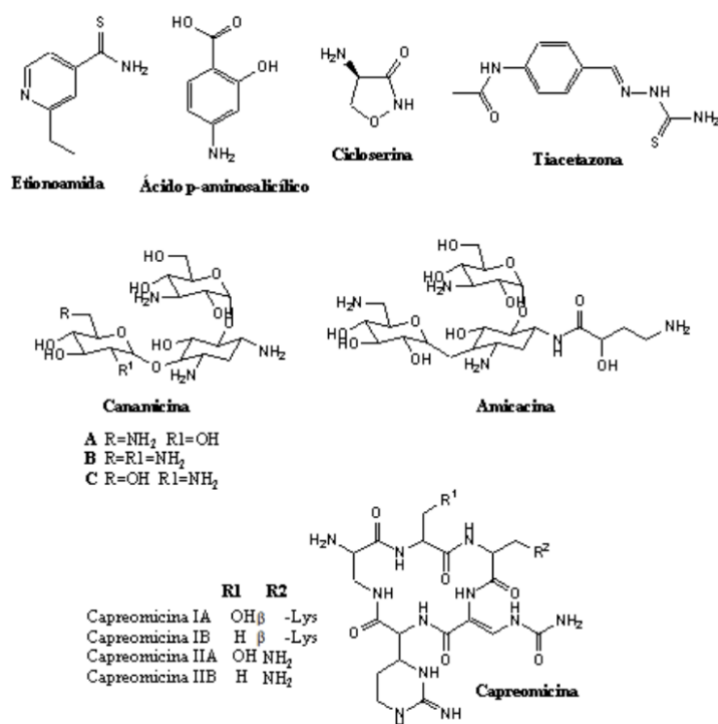


Figura 7: Fármacos de segunda linha usados no tratamento da TB

Há fármacos, que embora não apresentem uma eficácia totalmente comprovada no tratamento da TB, constituem a terceira linha de tratamento da doença. Desta categoria fazem parte a claritromicina, o linezolid, a clofazamina e a isoniazida em doses elevadas (>10mg/kg). (56)

10.2. Esquemas terapêuticos

O esquema terapêutico é então composto por duas fases, sendo que cada uma desempenha um objetivo diferente. Como já foi referido anteriormente, numa primeira fase o tratamento da TB assenta na utilização de 4 fármacos em simultâneo (INH, RIF, PZA, EMB) com um período de duração de 2 meses. Nesta fase inicial o principal objetivo é melhorar a sintomatologia e conseguir uma rápida eliminação dos bacilos. Na segunda fase, que dá continuação ao tratamento, utilizam-se durante um período de pelo menos 4 meses, dois fármacos (INH e RIF) com o objetivo de eliminar os bacilos ainda existentes que constituem uma forte e potencial fonte de recidiva. Esta segunda fase de tratamento pode prolongar-se durante 7 meses em certas situações como por exemplo na presença de cavitações na radiografia torácica inicial. (56,57)

Devido aos efeitos colaterais dos medicamentos usados no tratamento da TB, muitas vezes a sua utilização pode estar condicionada. Em diversos casos o esquema terapêutico e os fármacos têm que ser adaptados, sendo exemplo disso as seguintes situações: gravidez/amamentação, coinfeção por VIH, casos de insuficiência hepática, TB na criança e situações de resistência ou multirresistência aos fármacos de primeira linha. (56,57)

10.2.1. Estratégia DOT (“Directly Observed Therapy”)

No nosso país, o tratamento é efetuado em toma única diária em regime de toma observada diretamente sob supervisão por profissionais de saúde. Esta estratégia é recomendada pela OMS pois condiciona um maior rigor no tratamento, a melhor adesão à terapêutica por parte do doente e contraria o que acontece em muitos casos, a interrupção do tratamento. Esta estratégia reduz também o aparecimento da multirresistência aos medicamentos ou de formas extensivamente resistentes, o que a torna bastante vantajosa e eficaz. Outra das vantagens deste regime é que estabelece uma ponte de ligação entre os profissionais de saúde, o doente e a sua família, sendo que o enfermeiro tem um papel fundamental no esclarecimento de dúvidas e educação sobre a doença. Garante-se, desta forma, a identificação antecipada dos efeitos adversos da medicação, o estabelecimento de uma relação de confiança entre o doente e o profissional de saúde para que o doente possa esclarecer sem medo as suas dúvidas e o apoio ao doente para que este conclua até ao fim e com êxito a terapêutica. O risco de abandono da terapêutica difere de doente para doente, sendo que, desta forma, o enfermeiro tem de adaptar o serviço prestado ao perfil de cada doente. É de ter especial atenção nos seguintes indivíduos: reclusos, toxicodependentes, sem-abrigo, alcoólicos, indivíduos acompanhados em hospitais psiquiátricos e retratamentos. (58)

Os Centros de Diagnóstico Pneumológico são as entidades responsáveis pela coordenação deste regime que se relacionam com os centros de saúde e hospitais e, assim, conferem ao doente um apoio próximo ou até mesmo ao domicílio e ao seu local de trabalho para o doente realizar com o maior conforto e vantagem o seu tratamento obtendo, desta forma, o sucesso na farmacoterapia e por fim, a cura tão desejada. (50)

10.2.2. Tuberculose na criança

Geralmente, o esquema terapêutico na situação das crianças é idêntico ao dos adultos, mas com uma exceção: o etambutol não é usado rotineiramente. Nesta faixa

etária há pouca probabilidade de desenvolvimento de resistências, pois a infecção é caracterizada por baixa carga bacilífera. Nos casos em que há verificação de cavitação torácica e produção de expectoração, o esquema terapêutico engloba os quatro fármacos já referidos como primeira linha de tratamento. (57)

10.2.3. Tuberculose extrapulmonar

O esquema terapêutico neste tipo de TB engloba regimes com a duração de meio ano com isoniazida e rifampicina, exceto nos casos de meningite tuberculosa e tuberculose óssea em que é feita a recomendação de um período de 12 meses para se efetuar o tratamento. Quando se verifica tuberculose meníngea e pericárdica é recomendado o uso simultâneo de corticosteroides. (57)

10.2.4. Insuficiência hepática

A isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida são extremamente hepatotóxicos e podem afetar ainda mais o fígado em doentes com doença hepática já existente. Em casos graves de insuficiência hepática, deve optar-se apenas por um destes três fármacos no esquema de tratamento da TB. Geralmente, o fármaco com efeito hepatotóxico escolhido para estas situações é a rifampicina, que vai ser administrada em associação com o etambutol (durante um ano), em associação com uma fluoroquinolona, durante dois meses. Nos casos em que não se pode mesmo administrar um fármaco com efeito hepatotóxico, deve optar-se por um esquema terapêutico que englobe: etambutol, fluoroquinolona e aminoglicosídeo. Porém, deve introduzir-se um dos três primeiros fármacos mencionados o mais depressa possível. (57)

10.2.5. Gravidez e amamentação

Nestes casos, o esquema terapêutico adotado é o normal, sendo composto pelos quatro fármacos de primeira linha, que apesar de conseguirem atravessar a placenta, não demonstraram, até à data, efeitos nocivos no feto. Pelo contrário a estreptomicina apresenta um efeito teratogénico, pois pode causar surdez congénita, pelo que não pode ser administrada em grávidas ou em mulheres que se encontrem a amamentar. A utilização da pirazinamida também é recomendada, mas se não estiver presente no esquema do tratamento inicial, a duração do tratamento com este fármaco deve corresponder obrigatoriamente a um período de nove meses. (57,59)

10.2.6. Tuberculose Multirresistente (MDR TB)

Nestas situações o esquema terapêutico deve englobar os seguintes passos: (60)

- Inicialmente, esquema padronizado antes de se ter acesso aos resultados do TSA (teste de sensibilidade aos antibacilares), composto por 4 a 6 antibacilares;
- Incluir uma quantidade suficiente de fármacos administrados por via oral de forma a garantir a continuação de um esquema terapêutico adequado aquando da suspensão do fármaco injetável;
- Não utilizar a ciprofloxacina como antibacilar;
- Utilizar o regime DOT como método de administração;
- Após conversão cultural administrar aminoglicosídeo ou capreomicina (agentes injetáveis), pelo menos durante 6 meses;
- Regime terapêutico de continuação com duração entre 12 a 18 meses, sem injetável.

Assim, o esquema padronizado inicial engloba uma primeira seleção dos fármacos antibacilares de 1ª linha (que não a RIF e a INH) e um antituberculoso pertencente às fluoroquinolonas e ao grupo dos injetáveis. Posteriormente, seleciona-se o agente antibacilar de 2ª linha. Após conhecimento dos resultados do TSA de 1ª e 2ª linha, passa a efetuar-se um regime individualizado ao invés do padronizado. O inicial esquema padronizado é baseado em resultados de TSA anteriores, tratamentos anteriormente realizados, histórico de contactos e padrões de resistência mais comuns na comunidade em questão. (60)

10.2.7. Tuberculose extensivamente resistente (XDR TB)

Do diagnóstico ao tratamento: (60)

- Realizar como método de diagnóstico o teste GenoType(R) MTBDRsl sempre que houver suspeita de XDR TB;
- Elaborar um esquema terapêutico individualizado baseado em resultados anteriores de TSA(s) de 1ª e 2ª linha;
- Durante um período máximo de 12 meses e após conversão cultural, efetuar a administração de um antibacilar injetável;
- Administrar Moxifloxacina (fluoroquinolona de última geração)
- Administrar dois ou mais dos seguintes fármacos: Linezolid, Claritromicina, Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Imipenem e Clofazimina;
- Se foi registado um baixo nível de resistência, administrar INH em altas doses;

- Considerar o tratamento cirúrgico no caso de se verificar doença pulmonar localizada;
- Continuar o tratamento por um período mínimo de 18 meses, após conversão cultural;
- Assegurar um controlo/monitorização rigoroso e implementar medidas de incentivo à adesão da terapêutica.

11. Novos fármacos: o que há de novo?

Devido a inúmeros fatores tais como, a complexidade da terapêutica atual instituída para tratar a TB e a sua longa duração, o surgimento de estirpes multi e extensivamente resistentes (MDR TB e XDR TB) e as interações existentes entre os fármacos antituberculosos e os fármacos antirretrovirais, é de extrema importância o desenvolvimento de novos medicamentos mais seguros e que desenvolvam menos interações, principalmente a TARV, facilitando deste modo o tratamento dos doentes co-infetados com VIH. Recentemente, surgiram duas novas moléculas, a bedaquilina e delamanida, que apenas tratam doentes com MDR TB ou XDR TB, tendo sido incorporadas nos regimes terapêuticos deste tipo de doentes. (54)

11.1. Fármacos recentemente aprovados pela FDA

Bedaquilina (TMC207): É considerada a molécula mais potente contra a micobactéria *Mt*, desempenhando uma ótima atividade contra diversas estirpes multirresistentes e extensivamente resistentes. Este composto possui um mecanismo de ação único, não tendo sido observada até à data resistência cruzada com os fármacos de 1ª linha, o que justifica a sua eficácia nos casos de resistência a estes fármacos.(61) Este composto não é recomendado em crianças, nem mesmo para uso esporádico, porém deve ser adicionado ao regime terapêutico em casos de MDR TB. (11)

Delamanida (OPC-67683): O mecanismo de ação deste composto baseia-se na inibição da biossíntese do ácido micólico, destruindo, desta forma, a micobactéria. (11) Apesar da inclusão do medicamento nas diretrizes internacionais para o tratamento da MDR TB desde abril de 2014, o acesso fácil aos países com maior necessidade continua até ao momento a ser um desafio. (61) Dos metabolitos primários produzidos por este composto destaca-se o ácido nítrico, responsável pela sua atividade bactericida. (62) Os doentes co-infetados com VIH podem ser também tratados por este agente, devido

à sua longa semivida, dada a sua metabolização baixa por enzimas CYP. Verifica-se uma interação sinérgica com RIF ou EMB *in vitro*, não apresentando atividade antagonista em relação aos antibacilares de primeira linha. (61) Este composto é bem tolerado no ser humano e apresenta uma boa atividade bactericida precoce. (62)

11.2 Novas descobertas

A micobactéria *Mt* tem mostrado resistência aos antibióticos usados habitualmente para o tratamento da TB, principalmente à RIF (cujo alvo são as RNA polimerases), desenvolvendo diversas mutações. Com o passar do tempo, verifica-se um aumento constante nos casos em que se desenvolve resistência a este antibiótico, o que constitui um grande obstáculo quer para os profissionais de saúde, quer para o doente, no que diz respeito ao combate à doença. Perante esta situação, um grupo de investigadores Nova Iorque, tentou procurar respostas na natureza, encontrando um antibiótico no solo, análogo da RIF, que conseguia destruir a micobactéria mutante. (63)

Utilizando sondas de solo, os cientistas encontraram um grupo de antibióticos naturais, conhecidos como **kanglemycins**, ou **kangs**. O investigador James Peek concluiu que estes antibióticos têm a capacidade de destruir as bactérias que oferecem resistência à RIF. (63)

Citando Sean F. Brady “é possível que os antibióticos naturais estejam sob a mesma pressão seletiva em que estão a ser colocados os antibióticos nos hospitais”, e referiu: “E se for o caso, então veríamos análogos naturais da rifampicina, como os kangs, que superam a resistência.” (63)

Foi então analisada a estrutura dos novos antibióticos de modo a compreender as suas vantagens relativamente aos antibióticos já usados no tratamento da TB. Assim, descobriu-se que os Kangs possuíam um açúcar extra que permitia que estes se encaixassem num bolso da RNAP, não aproveitado por outros antibióticos e que até à data era desconhecido. Com esta descoberta podem desenvolver-se antibióticos mais eficazes e poderosos que possam aproveitar esta nova ancoragem, nunca antes abordada, descobrindo também metabolitos capazes de contornar mecanismos de resistência clinicamente importantes. (63, 64)

12. Conclusão

Atualmente, a tuberculose ainda é considerada um grave problema de saúde pública. Embora tenham sido realizados inúmeros esforços no combate à doença, existem ainda diversas lacunas nesta problemática, principalmente no que diz respeito ao tratamento da mesma. Nesta patologia há que ter em conta inúmeros fatores relacionados tanto com o agente etiológico como com o hospedeiro, o que a torna bastante complexa. Com o passar do tempo houve um aumento da resistência das micobactérias aos fármacos de primeira linha, sendo este o principal problema que é enfrentado atualmente. Assim, torna-se cada vez mais necessária a descoberta de novos fármacos e a imposição de novos esquemas terapêuticos para contornar o problema das resistências. A duração do tratamento deveria ser também mais reduzida apelando a uma melhor adesão à terapêutica por parte do doente, conseguindo-se assim resultados mais eficazes na cura da tuberculose.

13. Referências

1. Gordon V, Bottai D, Simeone R, Stinear TP, Brosch R. Pathogenicity in the tubercle bacillus: Molecular and evolutionary determinants. *BioEssays*. 2009; 31(4):378-88.
2. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011. 2011;86(4):348–61.
3. Saraiva PCS. Tuberculose: A história e o património. 2017. *An Inst Hig Med Trop* 2017;16:89-101.
4. Direção Geral da Saúde. Tuberculose em Portugal. 2018 (Acesso 24 set 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-963780-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABAARYSzltzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>
5. Africa S. Spread of Extensively Tuberculosis Transfusion- associated Hepatitis E. França. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):9–10.
6. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: A spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1445–54.
7. Serviço Nacional de Saúde. Tuberculose. 2018 (Acesso 24 set 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/em-destaque/dia-mundial-da-tuberculose-dados-nacionais-pdf.aspx>
8. Serviço Nacional de saúde. Retrato da saúde. 2018 (Acesso 25 set 2019). Disponível em <https://www.sns.gov.pt/retrato-da-saude-2018/>
9. Direção Geral de Saúde. Tuberculose. 2018. (Acesso 26 set 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/em-destaque/dia-mundial-da-tuberculose-dados-nacionais-pdf.aspx>
10. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2018 (Acesso 12 set 2019). Disponível em <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23553en/s23553en.pdf>
11. Khatua S, Geltemeyer AM, Gourishankar A. Tuberculosis: Is the landscape changing? *Pediatr Res*. 2017;81(1–2):265–70.
12. Kelly AM. Tuberculosis. *Nursing clinics of North America*. 2019.
13. Ferreira, W e Sousa J. Microbiologia, Edição Lidel. 2000. Lisboa. Vol. 2.
14. Roberts DM, Personne Y, Ollinger J, Parish T. Potential As Drug Targets. *Future Microbiol*. 2013;8:621–31.
15. Lipworth S, Jajou R, De Neeling A, Bradley P, Van Der Hoek W, Maphalala G, et

- al. SNP-IT tool for identifying subspecies and associated lineages of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(3):482–8.
16. Rastogi N, Legrand E, Sola C. The *Mycobacteria*: An introduction to nomenclature and pathogenesis. *OIE Rev Sci Tech*. 2001;20(1):21–54.
 17. Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Current Opinion in Microbiology*. 2018;41:68–75.
 18. Jameson J, Larry F, Anthony S, Kasper, Dennis L, Hauser Stephen L, Longo Dan L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. MC Graw Hill Education, editor. 2018.
 19. Maltez, Fernando; Almeida, Ramalho de; Roseira M de B. *História de Doenças Infecciosas*. Tipografia Artes Gráficas Lda, editor. 2014.
 20. Medcalf A, Altink H, Saavedra M, Bhattacharya S. *Tuberculose - a short history*. Orient Blackswan Priv Ltd. 2013;3–4.
 21. Roberts C, Buikstra J. *Clinical Tuberculosis: The history of tuberculosis from earliest times to the development of drugs*. In: Hodder and Stoughton Ltd, editor. *Clinical Tuberculosis*. 4th ed. Londres; 2014.
 22. ULS Guarda [homepage na internet]. Hospital Sousa Martins. (Acesso 6 set 2019). Disponível em <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/servicos/cuidados-de-saude-hospitalares/csh1/>
 23. Longo C. *Epidemias: Perspetiva de Portugal com principal enfoque em Lisboa e na peste branca (tuberculose)*. 2015.
 24. Guy CG. *Data Communications for Engineers*. 6th ed. 2013 (Acesso 5 set 2019). Disponível em https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
 25. Reider HL. *Bases Epidemiológicas do Controlo da Tuberculose*. Direção-Geral da Saúde. 2001 (Acesso 8 set 2019). Disponível em http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/Union_Epid_controleTB_2001.pdf
 26. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustonjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis*. 2017;216(January):S629–35.
 27. Dalcolmo MP, Andrade MK de N, Picon PD. Multiresistant tuberculosis in Brazil: History and control. *Rev Saude Publica*. 2007;41(SUPPL. 1):1–8.
 28. Smith KC, Armitage L, Wanger A. A review of tuberculosis: Reflections on the past, present and future of a global epidemic disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003;1(3):483–91.

29. Osório Ferri A, Aguiar B, Mörschbacher Wilhelm C, Schmidt D, Fussieger F, Ulrich Picoli S. Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. *Rev Lib.* 2014;15(24):145–54.
30. Mcgee P, Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, Mcgee P. Morbidity and Mortality Weekly Report Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings. 2005. Vol. 54. 1–141 p.
31. Crevel RV, Ottenhoff T, Meer J. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical Microbiology reviews.* 2005;15(2).
32. Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. Elsevier. 2015;95(5):527–31.
33. Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Cellular and humoral immune responses during tuberculosis infection: Useful knowledge in the era of biological agents. *J Rheumatol.* 2014;41(SUPPL. 91):17–23.
34. Shaler CR, Horvath CN, Jeyanathan M, Xing Z. Within the enemy's camp: Contribution of the granuloma to the dissemination, persistence and transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.* 2013;4(FRB):1–9.
35. Chastellier C. The many niches and strategies used by pathogenic mycobacteria for survival within host macrophages. Elsevier: *Immunobiology.* 2009;214(7):526–42
36. Morandi M, Sali M, Manganelli R, Delogu G. Exploiting the mycobacterial cell wall to design improved vaccines against tuberculosis. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(3):169–81.
37. CUF. Tuberculose [homepage na Internet]. 2017 (Acesso 25 set 2019). Disponível em <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/tuberculose>
38. Instituto de saúde coletiva da UFF. Vigilância Epidemiológica da Tuberculose. 2017 (Acesso 1 out 2019). Disponível em http://www.epi.uff.br/wp-content/uploads/2013/08/aula_vig-TB-2017-1.pdf
39. Sistema Nacional de Saúde. Tuberculose [homepage na Internet]. 2019. (Acesso 4 out 2019). Disponível em <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/tuberculose/>
40. Oh P, Lewis B, Porco TC, Flood J. Multidrug resistance among persons with Tuberculosis in California. 2005;293(22):1994–2003.
41. Anbarasu S, Selvakumar N, Kumar V. Newer diagnostic tools in Tuberculosis. *J Commun Dis.* 2012;44(3):119–28.
42. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet.* 2019;393(10181):1642–56.
43. Nuermberger E, Bishai WR, Grosset JH. Latent tuberculosis infection. *Seminars*

- in Respiratory and Critical Care Medicine. 2018. Vol. 25. 317–336 p.
44. Chee CBE, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Respirology*. 2013;18(2):205–16.
 45. Santos C da S, Manzano MJ, Duarte R. Vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde. 2014 (Acesso 10 out 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0102014-de-25062014-pdf.aspx>
 46. Points K. New guidelines: What to do about an unexpected positive tuberculin skin test. *Cleve Clin J Med*. 2000;70(1):49–55.
 47. Duarte R. Tuberculin skin test. How to optimise? *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;15(2):295–304.
 48. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician*. 2009;79(10):879–86.
 49. Pai M, Denkinger CM, Kik S V, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3–20.
 50. Direção Geral da Saúde. Tratamento da Tuberculose: Linhas Orientadoras. 3ª ed. Lisboa. 2006.
 51. Lee S, Lee JE, Kang JS, Lee SO, Lee SH. Long-term performance of the IGRA to predict and prevent active tuberculosis development in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(4):422–7.
 52. Jorgensen J, Pfaller M. *Manual of Clinical Microbiology*. Washinton DC. Asm Press. 2015. Vol. 1. 2730 p
 53. Gudo P, Coelho E, Cuna Z. Manual de diagnóstico de Tuberculose resistente e Multi-droga resistente. 2009;1–64.
 54. Anes E. Tuberculose: necessidades, promessas, desafios e perspectivas. Lisbon pH. 2019
 55. Nogueira AF, Facchinetti V, Vinícius M, De Souza N, Rocha T, Vasconcelos A. Tuberculosis: a general approach of the main aspects. *Brazilian J Pharm*. 2012;93(1):3–9.
 56. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: Update 2010. *Eur Respir J*. 2011;37(2):441–62.
 57. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M, et al. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(4):559–72.
 58. Direção Geral da Saúde. Manual de Enfermagem Toma de Observação Direta

- em Doentes com Tuberculose. Março 2016 (Acesso 22 set 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/tb-manual-tod-pdf.aspx>
59. Direção Geral da saúde. Manual de Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas. (Acesso 22 set 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/tb-manual-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-pdf.aspx>
 60. Gomes C. As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. 2011 (Acesso 22 set 2019). Disponível em <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/as-17-recomendacoes-para-a-gestao-da-tuberculose-multirresistente-2011-png.aspx>
 61. Vasava MS, Bhoi MN, Rathwa SK, Borad MA, Nair SG, Patel HD. Drug development against tuberculosis: Past, present and future. Indian Journal of Tuberculosis. 2017.
 62. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis: A historical perspective. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(12):1749–59.
 63. TV Europa. Nova forma para combater a tuberculose descoberta no solo [homepage na Internet]. 2018 (Acesso 3 out 2019). Disponível em <https://www.tveuropa.pt/noticias/nova-forma-para-combater-a-tuberculose-descoberta-no-solo/>
 64. Peek J, Lilic M, Montiel D, Milshteyn A, Woodworth I, Biggins JB, et al. Rifamycin congeners kanglemycins are active against rifampicin-resistant bacteria via a distinct mechanism. Nature Communications. 2018;9(1).